

Fl

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/47929 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
A61P 9/10

13, 42327 Wuppertal (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz**
[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12592

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Dezember 2000 (12.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 62 927.7 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE
100 03 296.6 27. Januar 2000 (27.01.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **NIEWÖHNER, Ulrich** [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
HANING, Helmut [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). **LAMPE, Thomas** [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). **ES-SAYED, Mazen** [DE/DE]; Ricarda-Huch-Str. 36, 40764 Langenfeld (DE).
SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE). **BISCHOFF, Erwin** [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). **DEMBOWSKY, Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US).
PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

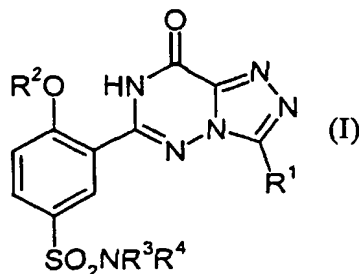
Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRIAZOLOTRIAZINONES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: TRIAZOLOTRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel triazolotriazinones of the general formula (I), to a method for their production and to the pharmaceutical use thereof.

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre pharmazeutische Verwendung beschrieben.

WO 01/47929 A1

TRIAZOLOTRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Triazolotriazinone, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren
cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

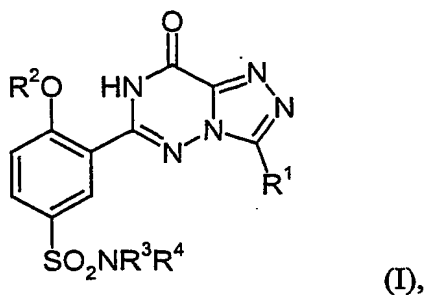
In J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1341-9, sowie in J. Heterocycl. Chem. (1984),
21(3), 697 -9 und in Nucleosides Nucleotides (1995), 14(7), 1601-12 werden
10 6-Amino-triazolotriazinone mit antiviraler Wirkung beschrieben.

In J. Med. Chem. (1986), 29(11), 2231-5 werden ebenfalls 6-Amino-triazolo-
triazinone als Nucleosidanaloga mit Antitumorwirkung beschrieben. Triazolo-
triazinone mit den in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Substituenten und
15 mit inhibitorischer Wirkung gegen cGMP-metabolisierende Phosphodiesterasen sind
nicht bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der cyclischen
Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP -PDE's).
20 Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci.
11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I,
PDE-II und PDE-V.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen,
25 antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden,
natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeit-
modulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale
Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komaz and C. Kugnier,
Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Die Inhibition der cGMP-PDE's
30 kann auch eine Verstärkung der Erektion bewirken. Daher sind solche Verbindungen
zur Behandlung von erektilen Dysfunktionen geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft nun Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

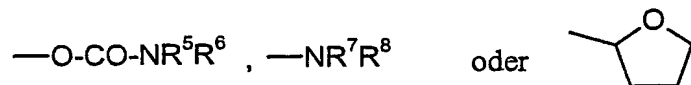
R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

10

R² für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₅)-Alkoxy, Phenoxy oder durch Reste der Formeln

15



substituiert ist,

20

worin

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

25

oder

5 R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O enthalten kann,

und/oder seinerseits (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen oder durch (C_1-C_6) -Alkyl
10 substituiert ist, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-SO_2-NR^9R^{10}$ oder $-NR^{11}R^{12}$ substituiert ist,

worin

15 R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

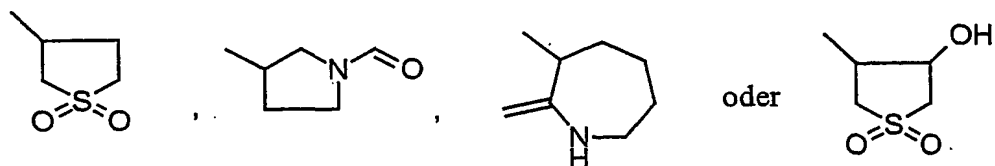
20 R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O enthalten kann,

25 oder

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

30 R^4 für Reste der Formel

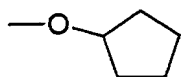


steht,

oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel



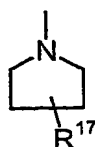
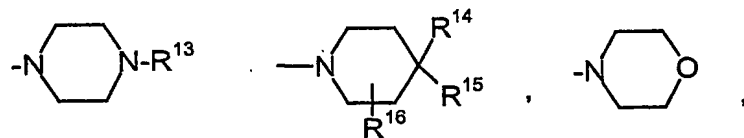
10

oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

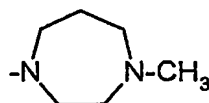
oder

15

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

20

worin

R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel $-P(O)(OR^{18})(OR^{19})$ substituiert ist,

10

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

15

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-OH$ bilden,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

30

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, 10 Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin

20 (C₃-C₈)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25 (C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

30 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy,

Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

5

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

10

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

15

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

20

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

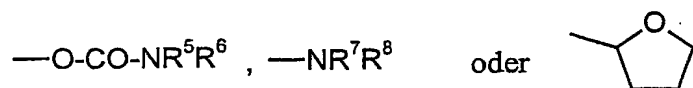
25

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

30

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methoxy oder für (C₁-C₅)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenoxy oder durch Gruppen der Formeln



substituiert ist,

worin

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

und/oder seinerseits (C₁-C₅)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln —SO₂-NR⁹R¹⁰ oder —NR¹¹R¹² substituiert ist,

worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

5

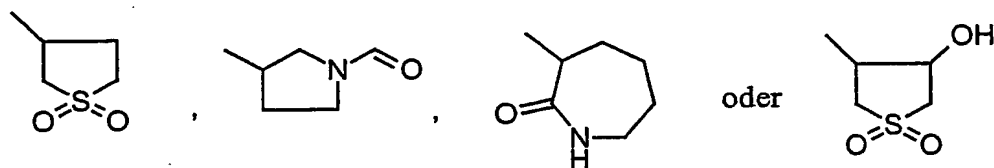
oder

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

10

und

R^4 für Reste der Formel



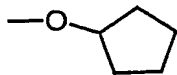
15

steht,

oder

20

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel

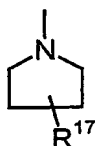
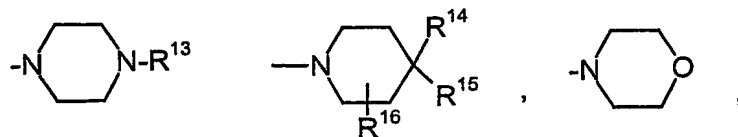


25

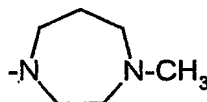
oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_3) -Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder (C_1-C_5) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_5) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel $-P(O)(OR^{18})(OR^{19})$ substituiert ist,

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-OH$ bilden,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5 und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

10

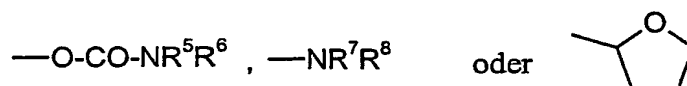
R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht oder für Cyclopentyl steht,

15

R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

20

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methoxy oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenoxy oder durch Gruppen der Formeln



substituiert ist,

25

worin

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

30

oder

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

5

und/oder seinerseits (C_1 - C_4)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1 - C_3)-Alkoxy, Fluor oder durch (C_1 - C_3)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-SO_2-NR^9R^{10}$ oder $-NR^{11}R^{12}$ substituiert ist,

10

worin

15

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1 - C_3)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

20

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

oder

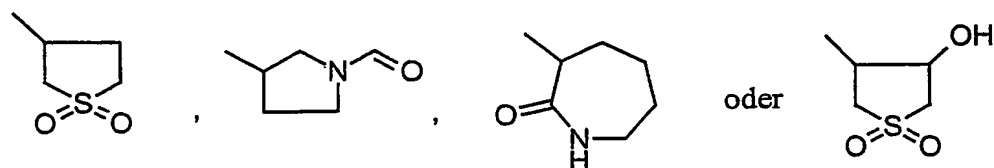
25

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^4 für Reste der Formel

30

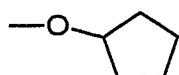


steht,

oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, Methoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel



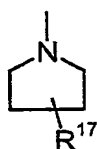
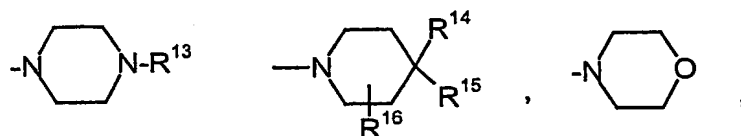
10

oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

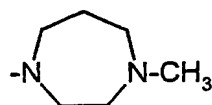
oder

15

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

20

worin

R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Cyclopentyl, Pyrimidyl oder (C_1-C_3) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel $-P(O)(OR^{18})(OR^{19})$ substituiert ist,

10

worin

R^{18} und R^{19} Ethyl bedeuten,

oder

15

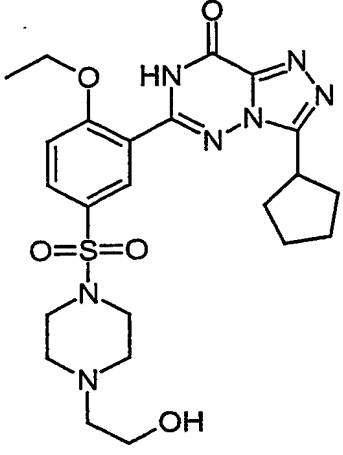
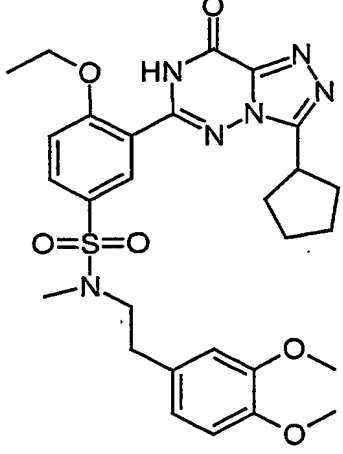
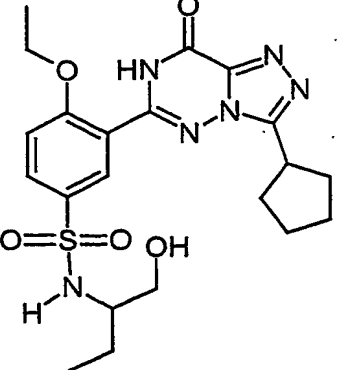
R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-OH$ bilden,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

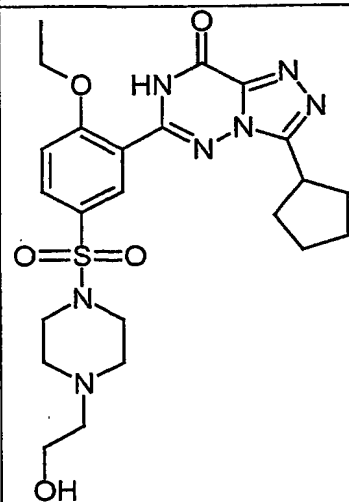
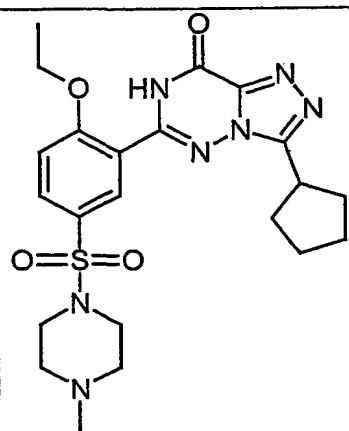
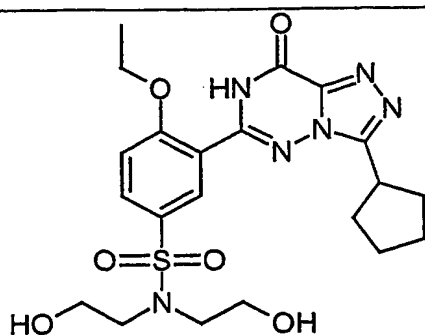
20

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

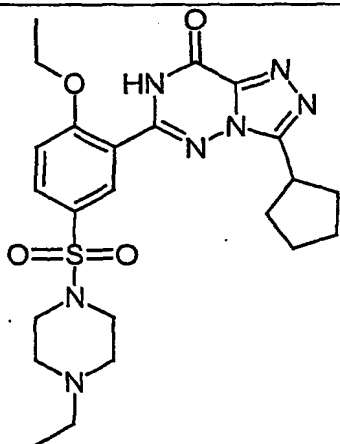
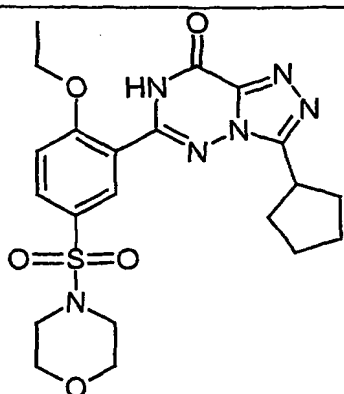
Ganz besonders bevorzugt sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen:

Struktur




Struktur

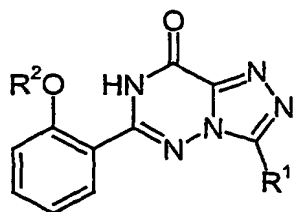


Struktur



Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



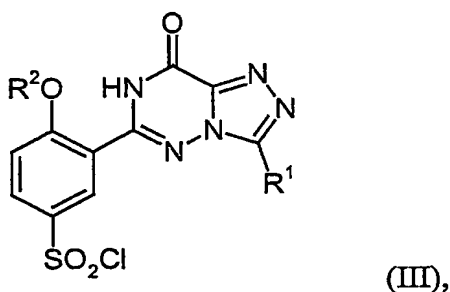
(II),

in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Chlorsulfonsäure (ClSO_3H) gegebenenfalls in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base zu den Verbindungen der allgemeinen Formel

5 (III)



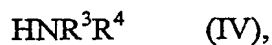
in welcher

10

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und abschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)

15



in welcher

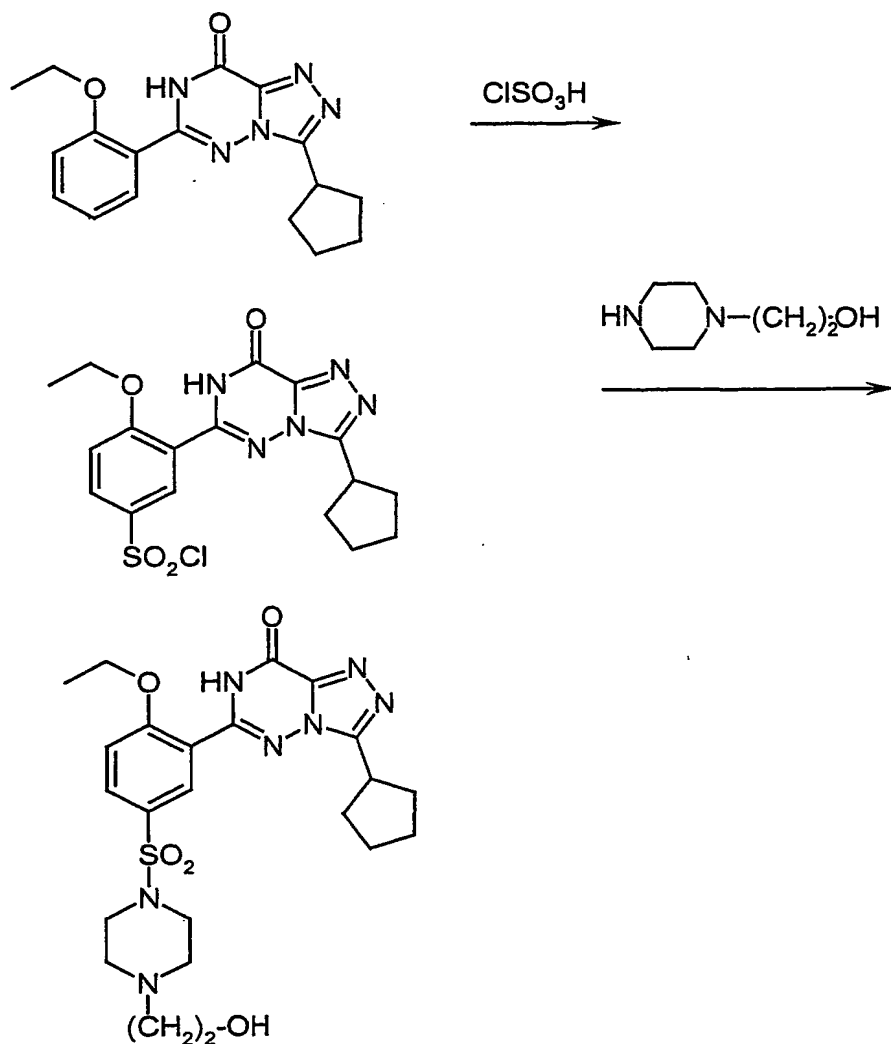
R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

25



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriämid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 70°C .

- 5 Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

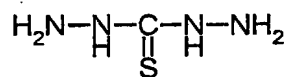
- 10 Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

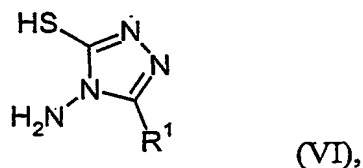
- 15 $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ (V),

in welcher

- 20 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,
mit Thiocarbohydrazid



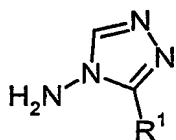
- 25 die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 herstellt, diese durch Umsetzung mit H_2O_2 / CH_3CO_2H in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

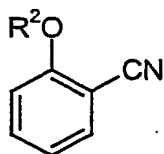


(VII),

- 10 in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 15 überführt, in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



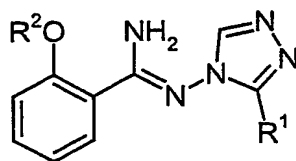
(VIII),

in welcher

20

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

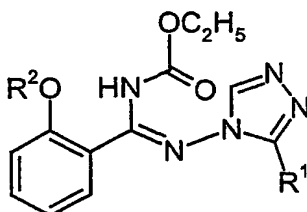


(IX),

in welcher

5 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, diese anschließend mit Diethylcarbonat in Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



(X),

10

in welcher

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

15 überführt und abschließend durch Erhitzen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (II) cyclisiert.

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan

20

oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich
5 variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 70°C .

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzu-
10 führen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IX) und (X) sind neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VI), (VII) und (VIII) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

25 Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

30

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

5

Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.

10

Unter dem Begriff „kardiovaskulären Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

15

20

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Hierzu zählen beispielsweise cerebrale Ischämie, Hirschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung

25

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

30

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder
5 bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al.
10 Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms
15 gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen,
20 werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM CaCl_2 und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um
25 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz
30 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der

PDE I wurden 10^{-7} M Calmodulin und 1 μ M CaCl_2 zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

5 Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

10 Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

15 Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [H. Naganuma, T. Egashira, J. Fuji, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden oral oder parenteral appliziert.

20 Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend
25 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung
30 von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z. B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

- 5 Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.
- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben
- 15 genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin
- 20 geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

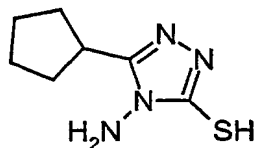
In den folgenden Herstellungsbeispielen der Vorstufen und Endprodukte ist in Strukturformeln mit einer oder mehreren ungesättigten Valenzen am Stickstoff- oder Sauerstoffatom stets ein Wasserstoff zu ergänzen.

- 5 D. h. Strukturen z. B. mit einem Strukturelement „-N-“ meint eigentlich „-NH-“ und Strukturen z. B. mit einem Strukturelement mit „-O“ meint eigentlich „-OH“.

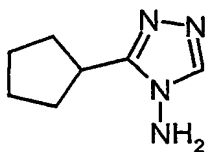
Herstellung der Vorstufen

10 Beispiel I

4-Amino-5-cyclopentyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol



- 15 34.29 g (323 mmol) feingemörstertes Thiocarbohydrazid werden in 38.5 ml (355.3 mmol) Cyclopentancarbonsäure suspendiert und 20 min auf 165°C erhitzt. Bis zum Auftreten eines gelblichen Kondensates wird dabei entstehendes Reaktionswasser abdestilliert. Nach Erkalten wird die Suspension mit 250 ml Dichlormethan/Methanol 95:5 versetzt und es wird vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat
- 20 wird konzentriert und an Silicagel säulenfiltriert (Dichlormethan/Methanol 98:2). Nach Trocknen im Hochvakuum wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.
- Ausbeute: 34.37 g, 75 % Reinheit (43.3 % der Theorie)
- MS (ESI-pos.): m/z (%) = 185 (M+H) (53), 184 (M⁺) (100), 143 (85)
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.58-2.17 (m, 8 H); 2.70-2.82 (m, 1 H); 3.20-3.35
- 25 (m, 1 H); 4.51 (s, 2 H).

Beispiel II**3-Cyclopentyl-4H-1,2,4-triazol-4-amin**

5

34.4 g (75 % Reinheit, 140 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 250 ml Essigsäure vorgelegt und unter Rückfluß mit 66 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung portionsweise versetzt. Nach Ende der Zugabe wird 30 min bei Rückfluß gerührt, nach Abkühlen wird konzentriert und mit 3 N Natriumhydroxidlösung basisch gestellt. Die wässrige Phase wird sechsmal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen wird mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der anfallende leicht gelbliche Feststoff wird aus Dichlormethan/Ether kristallisiert.

10

Ausbeute: 3.99 g (15.4 % der Theorie)

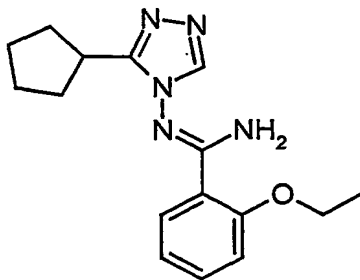
15

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 153 (M+H) (100)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.65-1.98 (m, 7 H); 2.03-2.12 (m, 2 H); 3.27 (qui, 1 H); 4.86 (s, 2 H); 8.10 (s, 1 H).

Beispiel III

20

N-(3-Cyclopentyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-ethoxybenzolcarboximid-amid

Zu einer Suspension von 0.34 g (60 %, 8.42 mmol) NaH in 24 ml trockenem 1,4-Dioxan (ausgeheizter Kolben, unter Argon) wird die Verbindung aus Beispiel II als

Feststoff (1.22 g, 8.02 mmol) gegeben. Die Suspension wird 30 min bei 90°C gerührt, bevor 1.30 g (8.82 mmol) 2-Ethoxybenzonitril hinzugefügt werden. Die resultierende Suspension wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert (viermal). Die vereinigten organischen
5 Phasen werden mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen auf circa 20 ml wird Cyclohexan zugesetzt und der ausgefallene Feststoff durch Abfiltrieren isoliert.

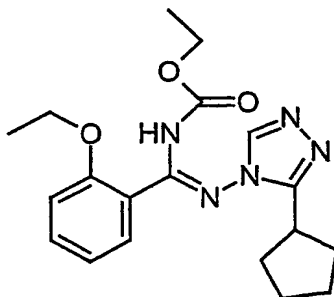
Ausbeute: 1.58 g (65.8 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 300 (M+H) (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (t, 3 H); 1.56-2.12 (m, 8 H); 3.14 (qui, 1 H); 4.22 (q, 2 H); 6.49 (bs, 2 H); 7.02-7.15 (m, 2 H); 7.49 (dt, 1 H); 8.04 (s, 1 H); 8.18 (dd, 1 H).

Beispiel IV

15 Ethyl-[(3-cyclopentyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-imido]-(2-ethoxyphenyl)-methylcarbammat



Zu einer Suspension von 0.23 g (60 %, 5.8 mmol) Natriumhydrid in 26 ml trockenem
20 1,4-Dioxan (ausgeheizter Kolben, Argon) werden 1.58 g (5.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel III als Feststoff gegeben und 1.02 ml (8.4 mmol) Diethylcarbonat zugetropft. Die Suspension wird bei 90°C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen werden weitere 120 mg Natriumhydrid und 1.02 ml Diethylcarbonat zugefügt und die Mischung wird zusätzliche 4 h bei 90°C gerührt, bevor nach
25 Abkühlen mit 1 N Salzsäurelösung neutralisiert und anschließend im Vakuum konzentriert wird. Der Rückstand wird mit wenig Wasser behandelt und mit

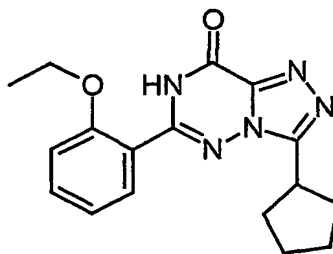
Dichlormethan extrahiert (viermal). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.14 g, 90 % Reinheit (98.2 % der Theorie)

5 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 372 (M+H) (100)

Beispiel V

3-Cyclopentyl-6-(2-ethoxyphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on



10

Eine Lösung aus 2.14 g (90 %, 5.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV in 20 ml 2-Ethoxyethanol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Mischung am Hochvakuum einrotiert und an der Ölpumpe getrocknet. Der feste Rückstand wird mit heißem Ether behandelt, der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 1.367 g (81 % der Theorie)

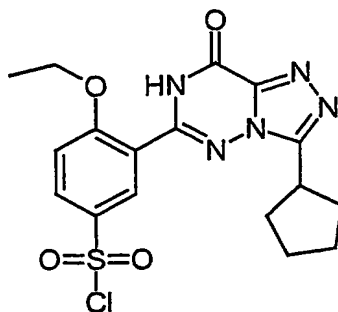
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 326 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (t, 3 H); 1.72-2.30 (m, 8 H); 3.68 (qui, 1 H); 4.34 (q, 2 H); 7.08-7.21 (m, 2 H); 7.04 (dt, 1 H); 8.25 (dd, 1 H); 10.85 (bs, 1 H).

20

Beispiel VI

3-(3-Cyclopentyl-8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-6-yl)-4-ethoxybenzolsulfonylchlorid



5

In 1.68 ml (25.2 mmol) eisgekühlte Chlorsulfonsäure werden 683 mg (2.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel V portionsweise eingetragen. Die Mischung wird nach Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wird mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan, vereinigt die organischen Phasen, wäscht mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein.

10

Ausbeute: 801 mg (90 % der Theorie)

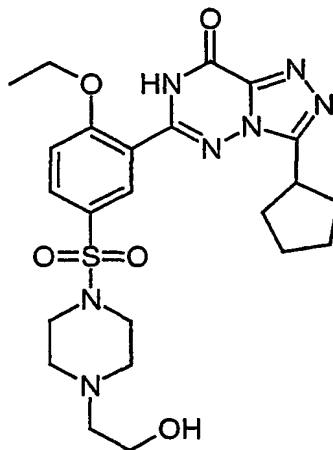
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 424 (M+H) (100)

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (t, 3 H); 1.72-2.32 (m, 8 H); 3.71 (qui, 1 H); 4.47 (q, 2 H); 7.30 (d, 1 H); 8.22 (dd, 1 H); 8.77 (d, 1 H); 10.76 (bs, 1 H).

Herstellung der Wirkstoffe**Beispiel 1**

3-Cyclopentyl-6-(2-ethoxy-5- {[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]sulfonyl}phenyl)-
 5 [1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8-(7H)-on



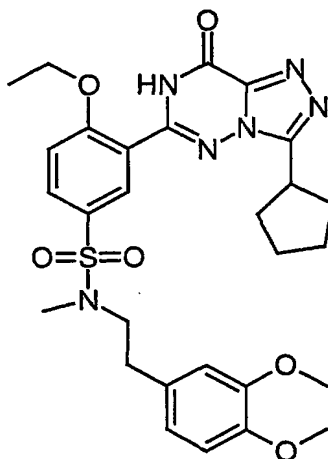
Zu einer Suspension aus 395 mg (0.92 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel VI in 3 ml Dichlormethan werden 394 mg (2.8 mmol) *N*-Hydroxyethylpiperazin und eine kleine Spatelspitze 4-*N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) gegeben, die
 10 resultierende klare Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt, bevor nach 7 Stunden mit Dichlormethan verdünnt wird, mit wenig Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumchlorid getrocknet und im Vakuum konzentriert wird. Der Rückstand wird aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisiert.
 Ausbeute: 368 mg (72.5 % der Theorie)

15 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 518 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (t, 3 H); 1.68-2.30 (m, 8 H); 2.52-2.70 (m, 6 H); 3.05-3.17 (m, 4 H); 3.52-3.71 (m, 3 H); 4.49 (q, 2 H); 7.22 (d, 1 H); 7.91 (dd, 1 H); 8.43 (bs, 1 H); 10.64 (bs, 1 H).

Beispiel 2

3-(3-Cyclopentyl-8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-6-yl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-ethoxy-N-methylbenzolsulfonamid



- 5 Zu einer Suspension aus 395 mg (0.93 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel VI in 3 ml Dichlormethan werden 546 mg (2.8 mmol) *N*-Methylhomoveratrylamin und eine kleine Spatelspitze 4-DMAP gegeben. Die resultierende klare Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt, bevor nach 7 h mit Dichlormethan verdünnt wird, mit 1 N Salzsäurelösung (zweimal) sowie gesättigter Natriumchlorid gewaschen, über
10 Magnesiumchlorid getrocknet und im Vakuum konzentriert wird. Der Rückstand wird aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisiert.

Ausbeute: 299 mg (55.1 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 583 (M+H) (100)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (t, 3 H); 1.68-2.23 (m, 8 H); 2.78-2.90 (m, 2 H); 2.82 (s, 3 H); 3.32 (t, 2 H); 3.63 (qui, 1 H); 3.84 (s, 6 H); 4.39 (q, 2 H); 6.68-6.80 (m, 3 H); 7.17 (d, 1 H); 7.89 (dd, 1 H); 8.49 (d, 1 H); 10.66 (bs, 1 H).

- Die in den folgenden Tabellen aufgeführten Sulfonamide wurden mittels automatisierter Parallelsynthese aus dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid (Beispiel VI) und den entsprechenden Aminen nach einer der drei folgenden
20 Standardvorschriften hergestellt.

Die Reinheit der Endprodukte wurde mittels HPLC bestimmt, ihre Charakterisierungen durch LC-MS Messung vorgenommen. Der in der Spalte % (HPLC) angegebene Zahlenwert gibt den Gehalt des durch den Molpeak charakterisierten Endprodukts an. Standardvorschrift A wurde angewendet bei Aminen mit aciden Funktionalitäten, Standardvorschrift B bei Aminen mit neutralen Funktionalitäten, Standardvorschrift C bei Aminen mit zusätzlichen basischen Funktionalitäten.

Bei Verbindungen, die in den folgenden Tabellen aufgeführt sind und die optisch eine freie Stickstoffvalenz aufzeigen, sind diese grundsätzlich als -NH-Rest zu verstehen.

Standardvorschrift A: Umsetzung von Aminen mit aciden Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin, 0,042 mmol Sulfonsäurechlorid und 0,10 mmol Na_2CO_3 vorgelegt und 0,5 ml eines Gemisches aus THF/ H_2O von Hand zupipettiert. Nach 24 h bei RT wird mit 0,5 ml 1 M H_2SO_4 -Lösung versetzt und über eine zweiphasige Kartusche filtriert (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO_2 , Laufmittel Essigester). Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

Standardvorschrift B: Umsetzung von Aminen mit neutralen Funktionalitäten

Zunächst werden 0,125 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,03 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird das Gemisch mit 0,5 ml 1 M H_2SO_4 versetzt und über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO_2 , Laufmittel: Essigester) filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt.

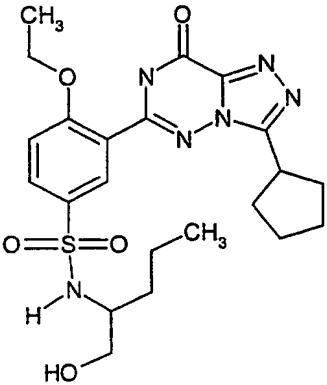
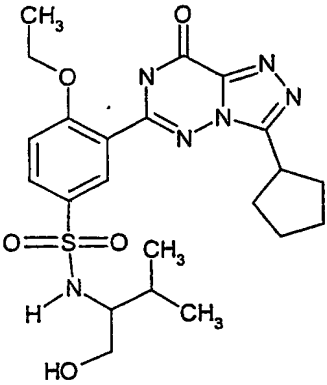
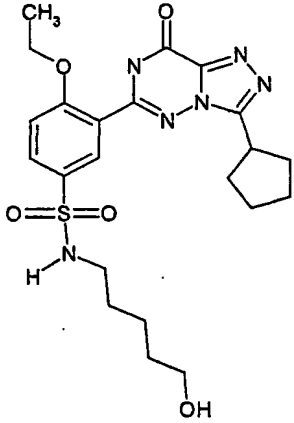
Standardvorschrift C: Umsetzung von Aminen mit basischen Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,038 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan und 0,05 mmol Triethylamin als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird zunächst mit 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch über eine zweiphasige

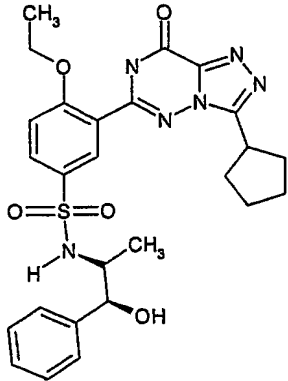
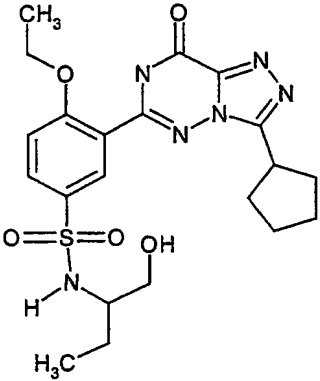
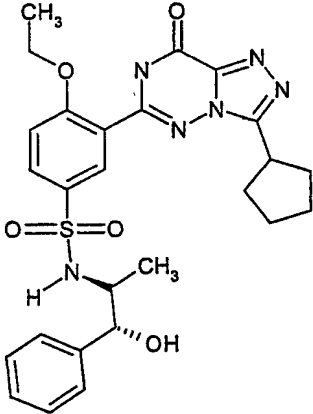
Kartusche filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

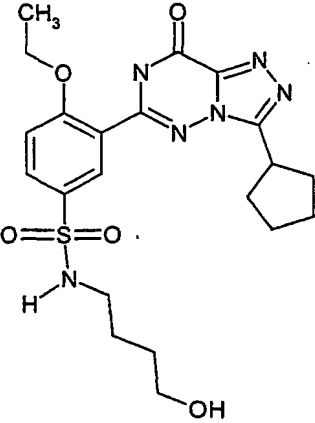
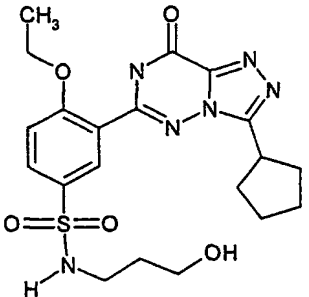
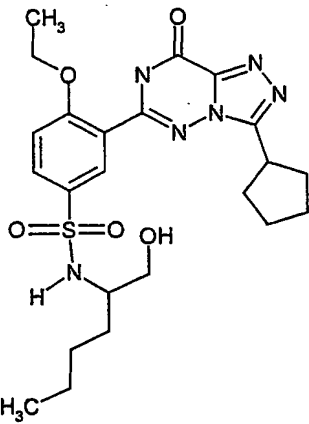
- 5 Alle Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Für den Fall das nach 24 Stunden bei RT keine vollständige Umsetzung erfolgt ist, wird für weitere 12 Stunden auf 60°C erhitzt und im Anschluß der Versuch beendet.

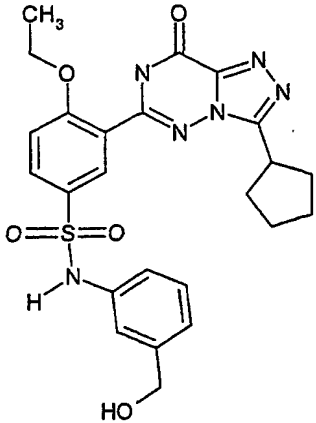
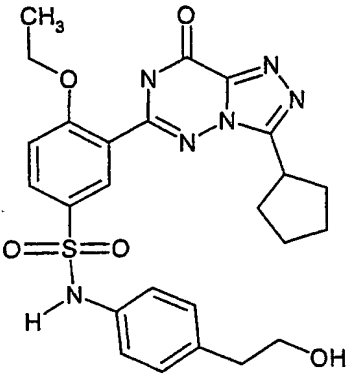
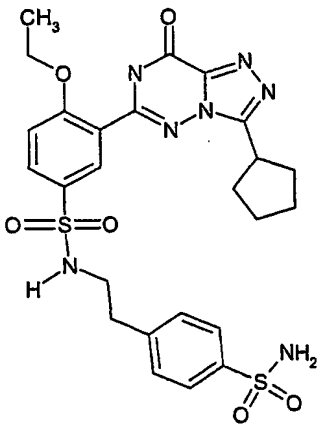
- 37 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
3		490,59	80	491
4		490,59	94	491
5		490,59	97	491

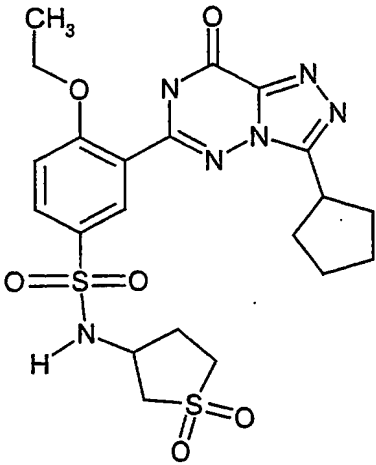
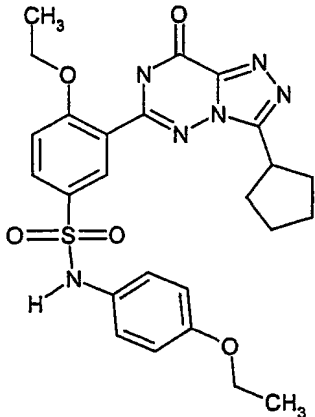
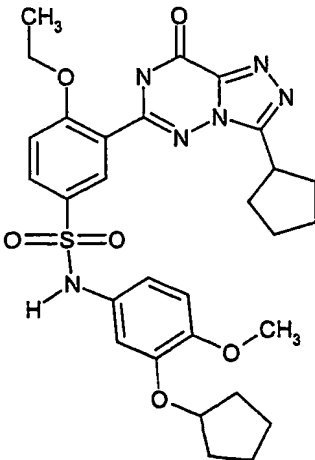
- 38 -

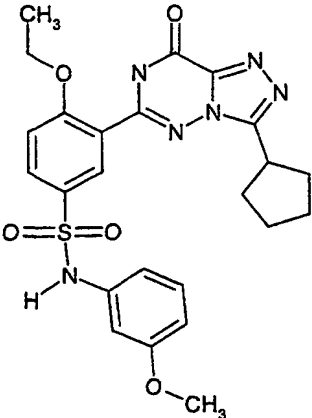
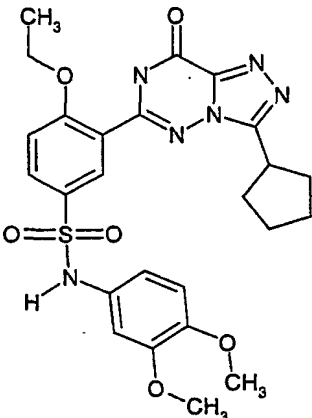
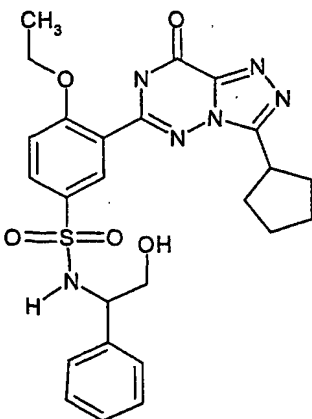
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
6		538,63	78	539
7		476,56	95	477
8		538,63	81	539

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
9		476,56	88	477
10		462,53	91	463
11		504,61	85	505

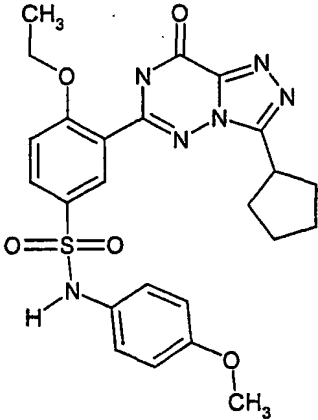
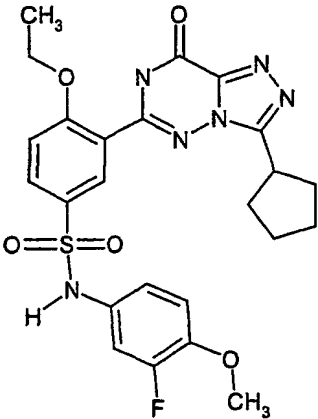
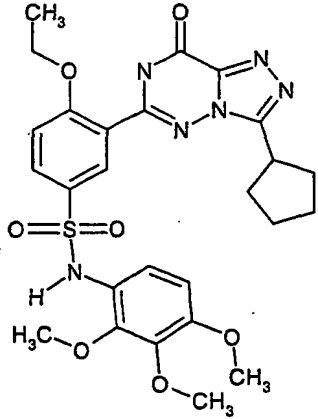
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
12		510,58	87	511
13		524,60	82	525
14		587,68	80	588

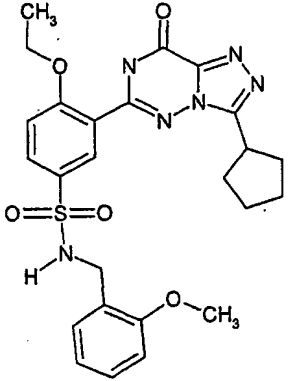
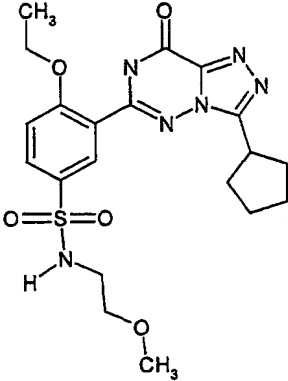
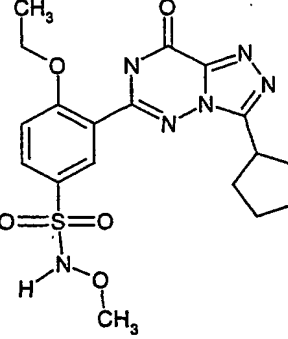
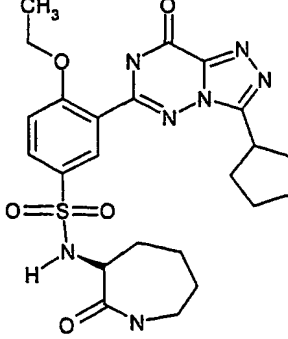
- 41 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
15		522,61	97	523
16		524,60	78	525
17		594,69	77	595

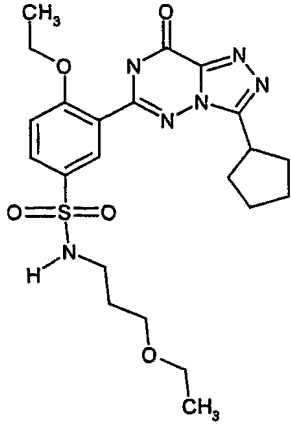
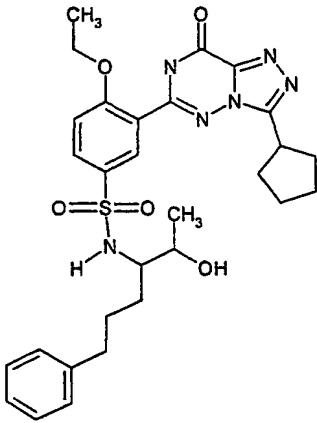
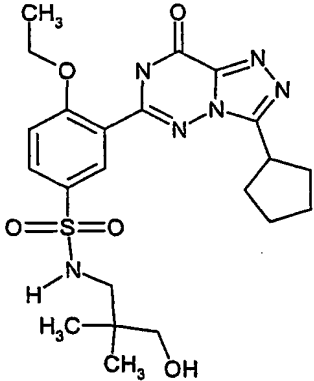
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
18		510,58	92	511
19		540,60	92	541
20		524,60	82	525

- 43 -

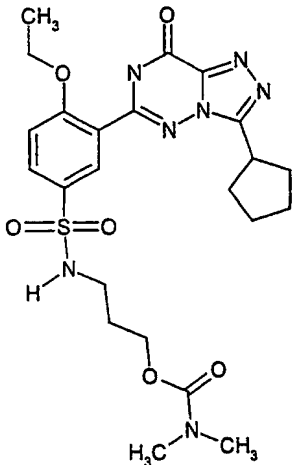
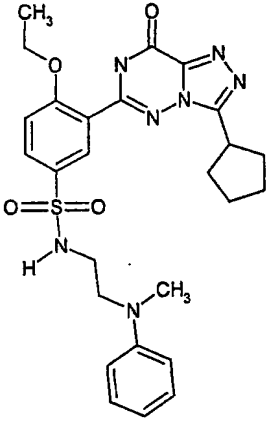
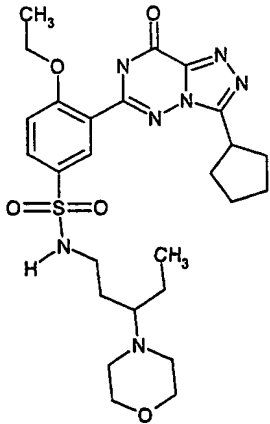
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
21		510,58	85	511
22		528,57	95	529
23		570,63	89	571

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
24		524,60	82	525
25		462,53	98	463
26		434,48	82	435
27		515,60	86	516

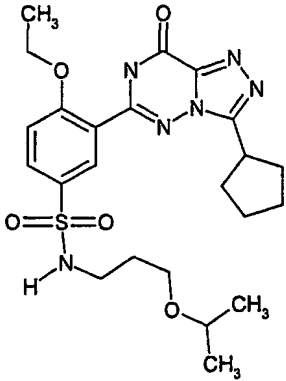
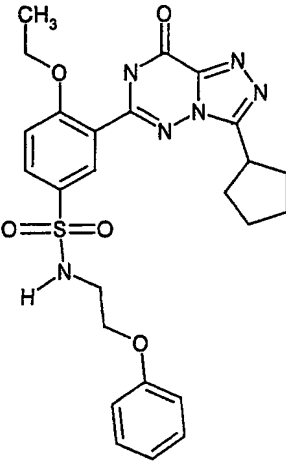
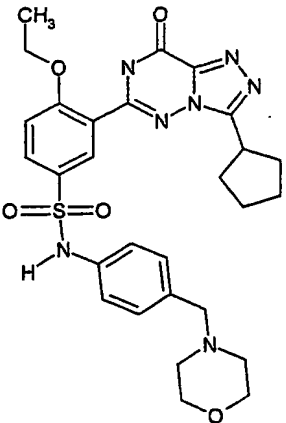
- 45 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
28		490,59	96	491
29		580,71	74	581
30		490,59	97	491

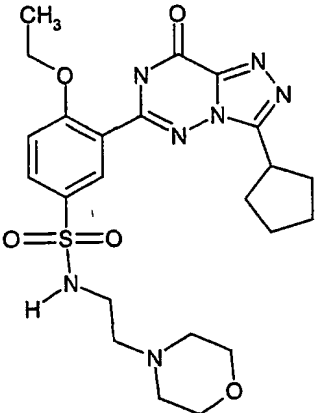
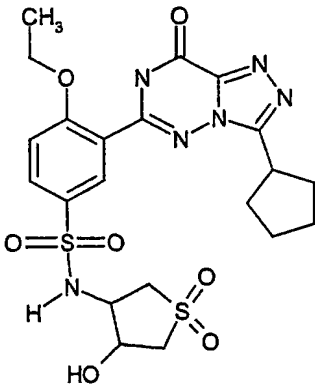
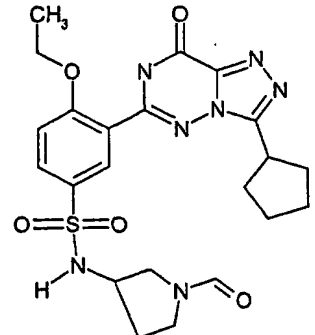
- 46 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
31		533,61	88	534
32		537,65	86	538
33		559,69	75	560

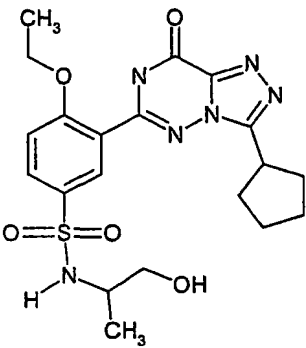
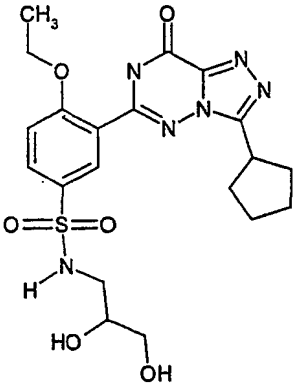
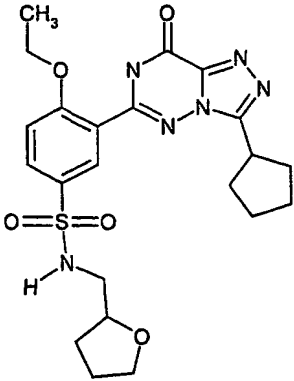
- 47 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
34		504,61	99	505
35		524,60	85	525
36		579,68	70	580

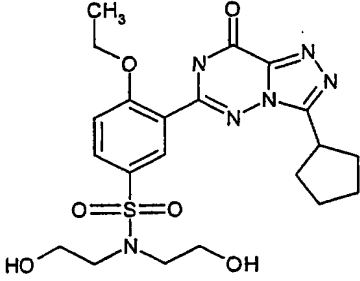
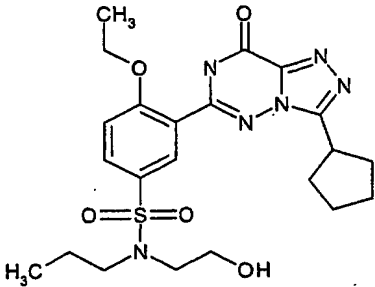
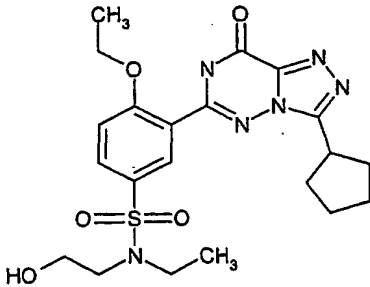
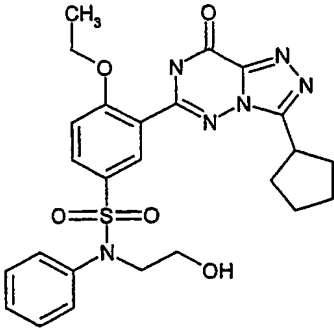
- 48 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
37		517,61	72	518
38		538,61	67	539
39		501,57	50	502

- 49 -

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
40		462,53	97	463
41		478,53	74	479
42		488,57	96	489

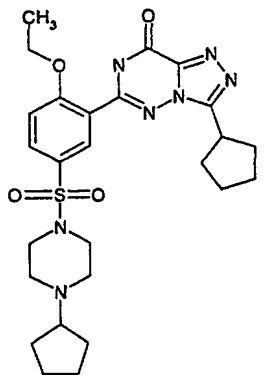
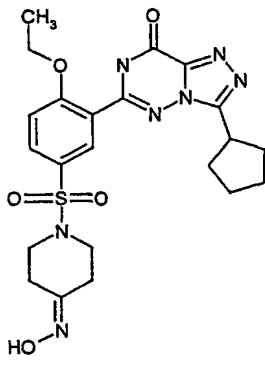
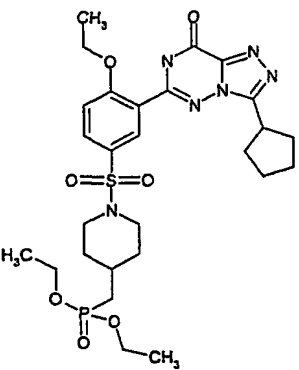
- 50 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
43		492,56	60	493
44		490,59	40	491
45		476,56	60	477
46		524,60	83	525

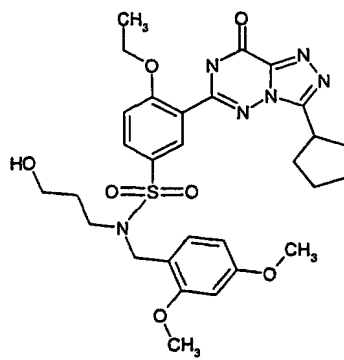
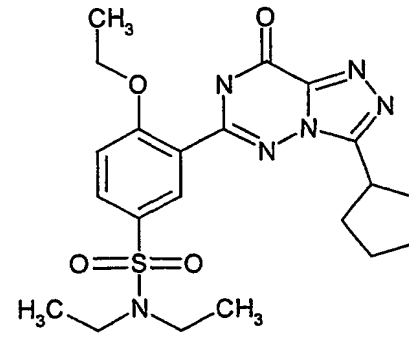
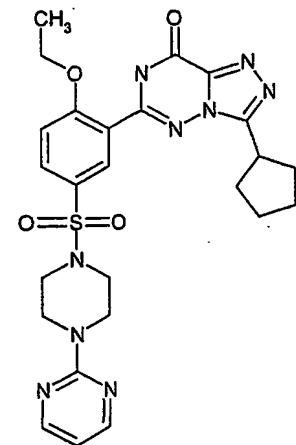
- 51 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
47		552,66	70	553
48		538,63	69	539
49		504,61	75	505
50		487,58	83	488

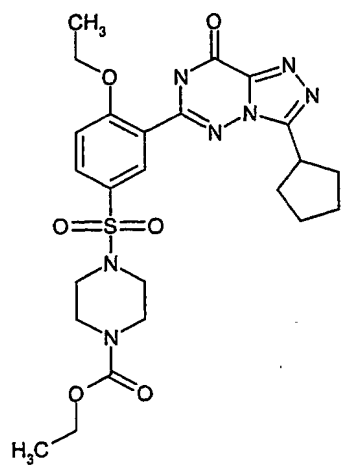
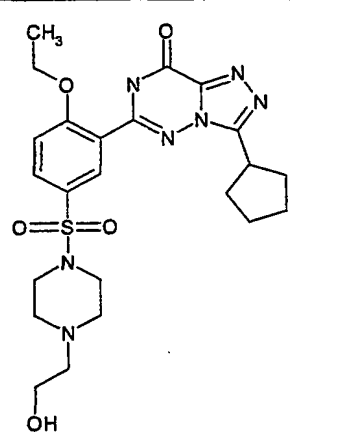
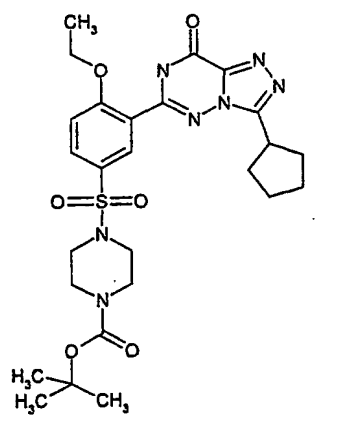
- 52 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
51		541,68	84	542
52		501,57	79	502
53		622,69	80	623

- 53 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
54		612,71	70	613
55		460,56	40	461
56		551,63	75	552

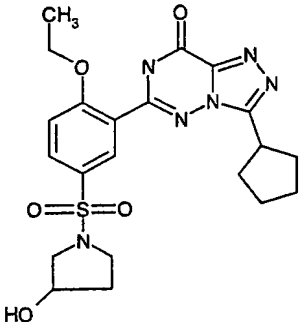
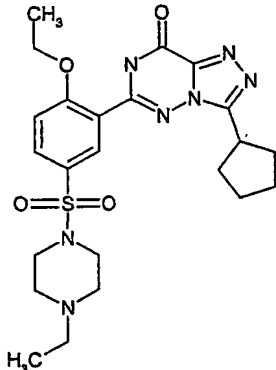
- 54 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
57		545,62	79	546
58		517,61	55	518
59		573,68	75	574

- 55 -

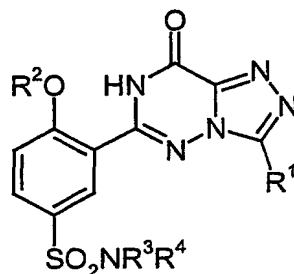
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
60		490,59	61	491
61		501,61	86	502
62		474,54	75	475
63		488,57	77	489

- 56 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
64		474,54	70	475
65		501,61	64	502

Patentansprüche

1. Neue Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I)



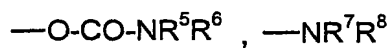
(I),

in welcher

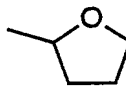
R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

R² für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₅)-Alkoxy, Phenoxy oder durch Reste der Formeln



oder



substituiert ist,

worin

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

5

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O enthalten kann,

10

und/oder seinerseits (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert ist,

15

worin

20

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

25

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O enthalten kann,

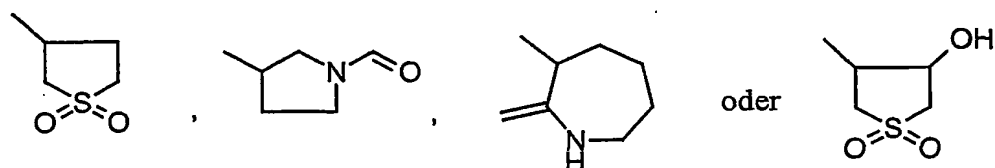
30

oder

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

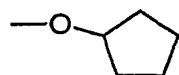
5 R^4 für Reste der Formel



steht,

10 oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel

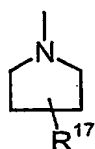
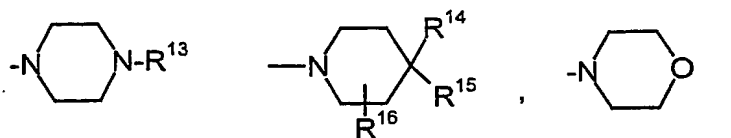


15

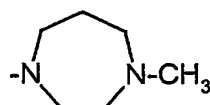
oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann,

20 oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

5 R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel $-P(O)(OR^{18})(OR^{19})$ substituiert ist,

worin

15 R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

oder

20 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-OH$ bilden,

25 R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

2. Neue Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

5

in welcher

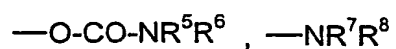
R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

10

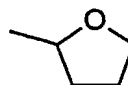
R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methoxy oder für (C_1-C_5) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Phenoxy oder durch Gruppen der Formeln

15



oder



20

substituiert ist,

worin

25

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

30

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

und/oder seinerseits (C₁-C₅)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln -SO₂-NR⁹R¹⁰ oder -NR¹¹R¹² substituiert ist,

worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

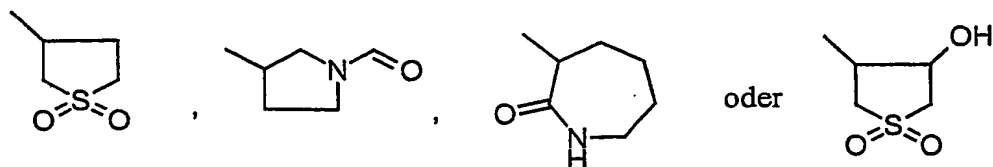
R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

oder

R^3 für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und

R^4 für Reste der Formel

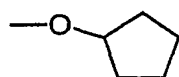


steht,

oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel



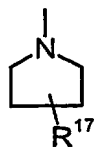
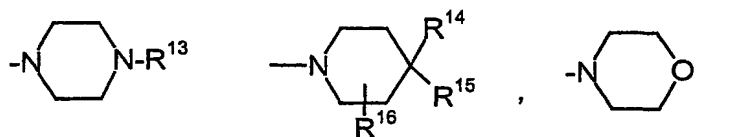
10

oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₃)-Alkoxy substituiert sein kann,

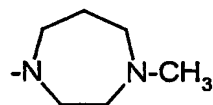
oder

15

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

20

worin

R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder (C₁-C₅)-Alkyl bedeutet; das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5 R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₅)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -P(O)(OR¹⁸)(OR¹⁹) substituiert ist,

10 worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

15 oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam einen Rest der Formel =N-OH bilden,

20 R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

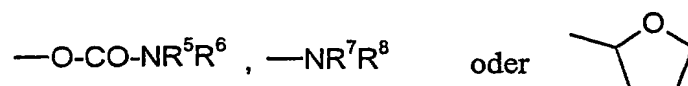
und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

25 3. Neue Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,
in welcher

30 R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht oder für Cyclopentyl steht,

R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

5 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methoxy oder für (C_1-C_4) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Phenoxy oder durch Gruppen der Formeln



10 substituiert ist,

worin

15 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

20 R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

25 und/oder seinerseits (C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, (C_1-C_3) -Alkoxy, Fluor oder durch (C_1-C_3) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits wiederum durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist, oder Phenyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-SO_2-NR^9R^{10}$ oder $-NR^{11}R^{12}$ substituiert ist,

worin

30

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

5

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden,

oder

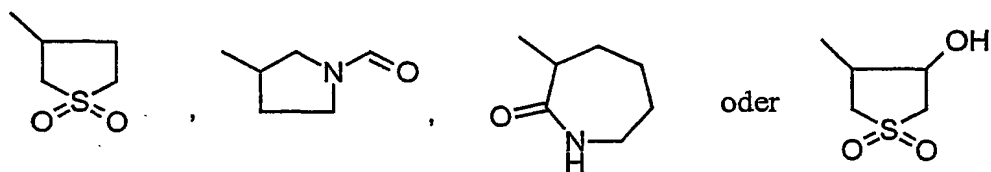
10

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

15

R^4 für Reste der Formel



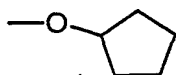
steht,

20

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, Methoxy, Hydroxy, durch einen Rest der Formel

25

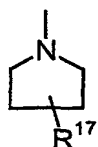
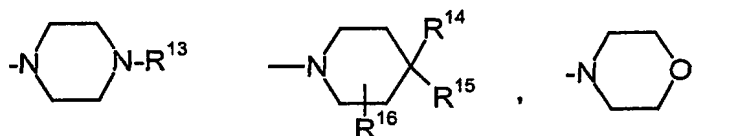


oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

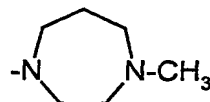
oder

5

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest der Formel



oder



bilden,

10

worin

R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Cyclopentyl, Pyrimidyl oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -P(O)(OR¹⁸)(OR¹⁹) substituiert ist,

20

worin

R¹⁸ und R¹⁹ Ethyl bedeuten,

oder

25

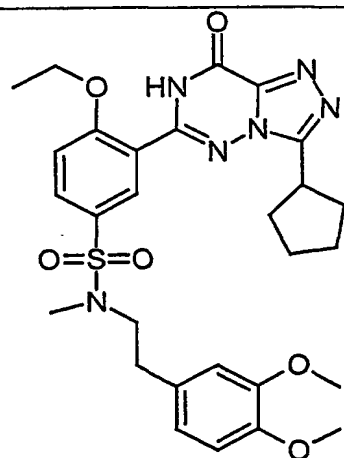
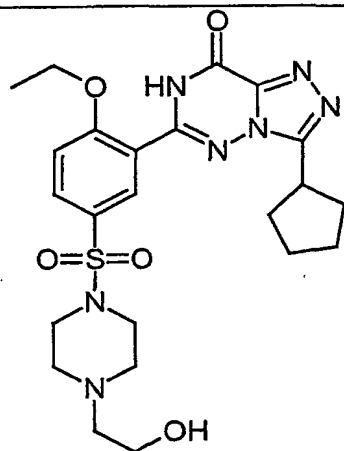
R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-OH$ bilden,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

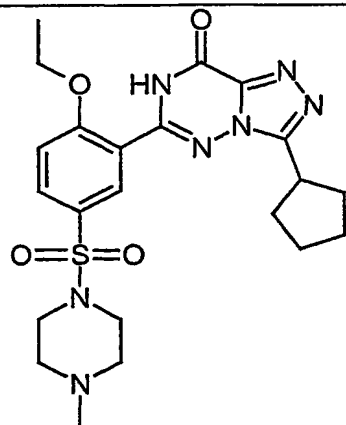
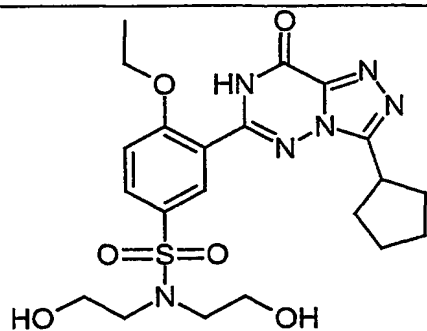
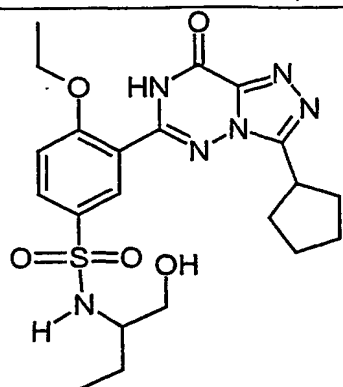
und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

4. Neue Triazolotriazinone der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1 bis 3 mit folgenden Strukturen:

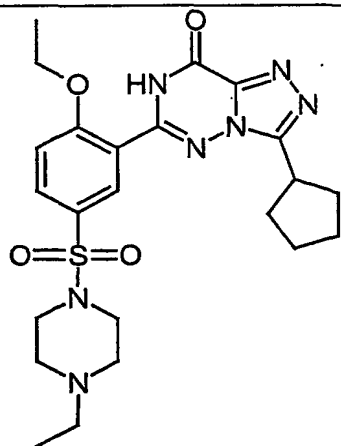
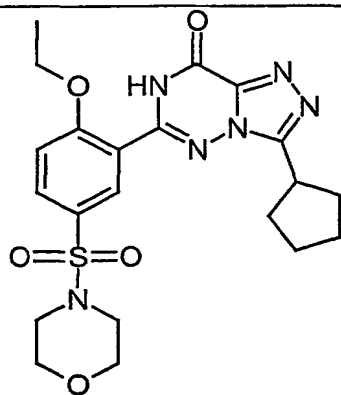
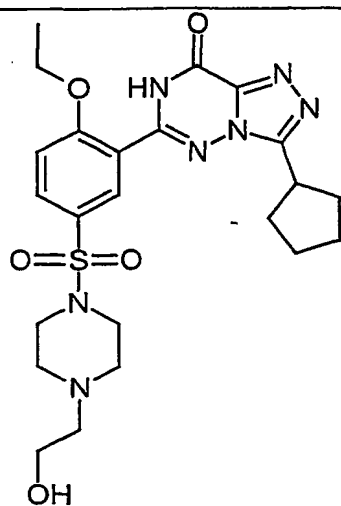
Struktur



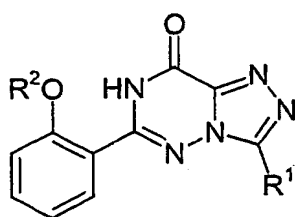
Struktur



Struktur



5. Verfahren zur Herstellung von Triazolotriazinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II),

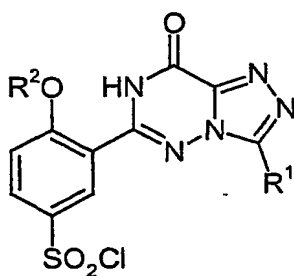
in welcher

5

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Chlorsulfonsäure (ClSO_3H) gegebenenfalls in inerten Lösemitteln,
gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base zu den Verbindungen der
allgemeinen Formel (III)

10



(III),

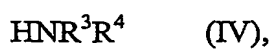
in welcher

15

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und abschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)

20



in welcher

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

- 5 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur
 Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens
 eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1
10 bis 4 sowie einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und
 Trägerstoffe.
8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 zur
 Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang
15 mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').
9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7
 oder 8 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Er-
 krankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Er-
20 krankungen.
10. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der An-
 sprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären
 Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile
25 Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thrombo-
 embolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag,
 transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durch-
 blutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie,
 percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler
30 Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

- 5 11. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
- 10 12. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 15 13. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung intravenös oder oral appliziert wird.
- 20 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten.
- 25 15. Verwendung gemäß Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').
- 30 16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.
17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe

- 5 und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.
- 10 18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
- 15 19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 20 20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittel oder Zusammensetzungen intravenös oder oral appliziert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No

PCT/EP 00/12592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D487/04 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 12 462 A (BAYER AG) 30 September 1999 (1999-09-30) the whole document	1-20
Y	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) the whole document	1-20
Y	WO 98 49166 A (BUNNAGE MARK EDWARD ;MATHIAS JOHN PAUL (GB); STREET STEPHEN DEREK) 5 November 1998 (1998-11-05) the whole document	1-20
Y	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2 January 1992 (1992-01-02) the whole document	1-20
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2001

Date of mailing of the international search report

25/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12592

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 346 901 A (BELL ANDREW S ET AL) 13 September 1994 (1994-09-13) the whole document ----	1-20
Y	WO 93 06104 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 1 April 1993 (1993-04-01) the whole document ----	1-20
Y	WO 94 00453 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); TERRETT NICHOLAS K) 6 January 1994 (1994-01-06) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel^l Application No

PCT/EP 00/12592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19812462 A	30-09-1999	AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		WO 9924433 A	20-05-1999
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 7644598 A	24-11-1998
		BG 103828 A	30-06-2000
		BR 9810233 A	17-10-2000
		CN 1253561 T	17-05-2000
		EP 0977756 A	09-02-2000
		HR 980222 A	28-02-1999
		JP 2000510485 T	15-08-2000
		NO 995211 A	25-10-1999
		PL 336586 A	03-07-2000
		HU 0001389 A	28-09-2000
EP 0463756 A	02-01-1992	AT 121403 T	15-05-1995
		AU 626757 B	06-08-1992
		AU 7915591 A	19-03-1992
		BR 9102560 A	21-01-1992
		CA 2044748 A,C	21-12-1991
		CN 1057464 A,B	01-01-1992
		CS 9101876 A	15-04-1992
		CY 1971 A	05-09-1997
		DE 69108991 D	24-05-1995
		DE 69108991 T	31-08-1995
		DK 463756 T	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		ES 2071919 T	01-07-1995
		FI 913017 A,B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		HU 61312 A	28-12-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0463756 A		IE 912094 A	01-01-1992
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B	23-07-1994
		LU 90360 A	03-05-1999
		NO 178029 B	02-10-1995
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 166490 B	31-05-1995
		PT 98011 A, B	31-03-1992
		RU 2047617 C	10-11-1995
		RU 2114114 C	27-06-1998
		US 5346901 A	13-09-1994
		US 5719283 A	17-02-1998
		US 5250534 A	05-10-1993
		ZA 9104707 A	24-02-1993
US 5346901 A	13-09-1994	US 5250534 A	05-10-1993
		US 5719283 A	17-02-1998
		AT 121403 T	15-05-1995
		AU 626757 B	06-08-1992
		AU 7915591 A	19-03-1992
		BR 9102560 A	21-01-1992
		CA 2044748 A, C	21-12-1991
		CN 1057464 A, B	01-01-1992
		CS 9101876 A	15-04-1992
		CY 1971 A	05-09-1997
		DE 69108991 D	24-05-1995
		DE 69108991 T	31-08-1995
		DK 463756 T	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		EP 0463756 A	02-01-1992
		ES 2071919 T	01-07-1995
		FI 913017 A, B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		HU 61312 A	28-12-1992
		IE 912094 A	01-01-1992
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B	23-07-1994
		LU 90360 A	03-05-1999
		NO 178029 B	02-10-1995
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 166490 B	31-05-1995
		PT 98011 A, B	31-03-1992
		RU 2047617 C	10-11-1995
		RU 2114114 C	27-06-1998
		ZA 9104707 A	24-02-1993
		HU 9500148 A	28-07-1995
WO 9306104 A	01-04-1993	PT 100862 A	30-11-1993
WO 9400453 A	06-01-1994	AT 143961 T	15-10-1996
		CA 2139109 A, C	06-01-1994
		DE 69305344 D	14-11-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/12592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9400453 A		DE 69305344 T	20-02-1997
		DK 647227 T	18-11-1996
		EP 0647227 A	12-04-1995
		ES 2092316 T	16-11-1996
		FI 946083 A	23-12-1994
		GR 3021878 T	31-03-1997
		JP 2544903 B	16-10-1996
		JP 7504681 T	25-05-1995
		US 5734053 A	31-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12592

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 12 462 A (BAYER AG) 30. September 1999 (1999-09-30) das ganze Dokument	1-20
Y	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ; HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) das ganze Dokument	1-20
Y	WO 98 49166 A (BUNNAGE MARK EDWARD ; MATHIAS JOHN PAUL (GB); STREET STEPHEN DEREK) 5. November 1998 (1998-11-05) das ganze Dokument	1-20
Y	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 2. Januar 1992 (1992-01-02) das ganze Dokument	1-20
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12592

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 346 901 A (BELL ANDREW S ET AL) 13. September 1994 (1994-09-13) das ganze Dokument ---	1-20
Y	WO 93 06104 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 1. April 1993 (1993-04-01) das ganze Dokument ---	1-20
Y	WO 94 00453 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); TERRETT NICHOLAS K) 6. Januar 1994 (1994-01-06) das ganze Dokument -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 00/12592

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19812462 A	30-09-1999	AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		WO 9924433 A	20-05-1999
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 7644598 A	24-11-1998
		BG 103828 A	30-06-2000
		BR 9810233 A	17-10-2000
		CN 1253561 T	17-05-2000
		EP 0977756 A	09-02-2000
		HR 980222 A	28-02-1999
		JP 2000510485 T	15-08-2000
		NO 995211 A	25-10-1999
		PL 336586 A	03-07-2000
		HU 0001389 A	28-09-2000
EP 0463756 A	02-01-1992	AT 121403 T	15-05-1995
		AU 626757 B	06-08-1992
		AU 7915591 A	19-03-1992
		BR 9102560 A	21-01-1992
		CA 2044748 A,C	21-12-1991
		CN 1057464 A,B	01-01-1992
		CS 9101876 A	15-04-1992
		CY 1971 A	05-09-1997
		DE 69108991 D	24-05-1995
		DE 69108991 T	31-08-1995
		DK 463756 T	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		ES 2071919 T	01-07-1995
		FI 913017 A,B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		HU 61312 A	28-12-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 00/12592

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0463756 A		IE 912094 A	01-01-1992
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B	23-07-1994
		LU 90360 A	03-05-1999
		NO 178029 B	02-10-1995
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 166490 B	31-05-1995
		PT 98011 A, B	31-03-1992
		RU 2047617 C	10-11-1995
		RU 2114114 C	27-06-1998
		US 5346901 A	13-09-1994
		US 5719283 A	17-02-1998
		US 5250534 A	05-10-1993
		ZA 9104707 A	24-02-1993
US 5346901 A	13-09-1994	US 5250534 A	05-10-1993
		US 5719283 A	17-02-1998
		AT 121403 T	15-05-1995
		AU 626757 B	06-08-1992
		AU 7915591 A	19-03-1992
		BR 9102560 A	21-01-1992
		CA 2044748 A, C	21-12-1991
		CN 1057464 A, B	01-01-1992
		CS 9101876 A	15-04-1992
		CY 1971 A	05-09-1997
		DE 69108991 D	24-05-1995
		DE 69108991 T	31-08-1995
		DK 463756 T	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		EP 0463756 A	02-01-1992
		ES 2071919 T	01-07-1995
		FI 913017 A, B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		HU 61312 A	28-12-1992
		IE 912094 A	01-01-1992
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B	23-07-1994
		LU 90360 A	03-05-1999
		NO 178029 B	02-10-1995
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 166490 B	31-05-1995
		PT 98011 A, B	31-03-1992
		RU 2047617 C	10-11-1995
		RU 2114114 C	27-06-1998
		ZA 9104707 A	24-02-1993
		HU 9500148 A	28-07-1995
WO 9306104 A	01-04-1993	PT 100862 A	30-11-1993
WO 9400453 A	06-01-1994	AT 143961 T	15-10-1996
		CA 2139109 A, C	06-01-1994
		DE 69305344 D	14-11-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/12592

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9400453 A		DE 69305344 T	20-02-1997
		DK 647227 T	18-11-1996
		EP 0647227 A	12-04-1995
		ES 2092316 T	16-11-1996
		FI 946083 A	23-12-1994
		GR 3021878 T	31-03-1997
		JP 2544903 B	16-10-1996
		JP 7504681 T	25-05-1995
		US 5734053 A	31-03-1998
<hr/>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)